

# Mesalazina: profilo farmacologico, terapeutico e farmacoeconomico

Mario Eandi#, Laura Ferrero°



## ABSTRACT

The term inflammatory bowel diseases (IBD) refers to two distinct clinical entities: Crohn's disease and ulcerative colitis, two chronic and non-specific disorders of unknown origin. Although quite uncommon and usually not life-threatening, IBDs have a strong economical impact, as they tend to affect patients in high productivity ages and require long and demanding therapies, medical and sometimes surgical. The pharmacological approaches to IBD treatment include aminosalicylates, corticosteroids and immunosuppressive agents.

Aminosalicilic acids are the most widely used agents for maintaining remission and for the cure of mild-to-moderate forms of IBDs. This paper outlines the main pharmacological and clinical properties of one of these drugs, mesalamine (mesalazine). Mesalamine is the active moiety of sulfasalazine, an effective but not always tolerated agent. Mesalamine is available in several pharmaceutical forms, to be administered either by the oral or by the rectal route. As the therapeutic action of aminosalicylates is ascribed to their topical action on the inflamed intestine, while the adverse effects are believed to be caused by the systemically adsorbed (mainly in the first tract of the small bowel) fraction, slow-release formulations are usually preferred.

From an economical point of view, mesalamine appears to have a moderate acquisition cost, widely offset by the savings induced on direct sanitary and, most importantly, indirect costs of IBDs. In particular, the availability of a generic drug with advanced colon-delivery technology provides the physician with the opportunity to treat patients with the best available technology at a reasonable price.

*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2003; 4 (4): 201-216*

## INTRODUZIONE

La malattia di Crohn e la colite ulcerosa, chiamate anche malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD, da Inflammatory Bowel Disease), sono caratterizzate da disordini intestinali cronici di origine sconosciuta.

Negli USA e in Europa l'incidenza della colite ulcerosa e del morbo di Crohn è stimata rispettivamente in circa 7 e 5 casi su 100.000 abitanti [1-2]. Questi valori, tuttavia, variano in relazione a fattori geografici ed ambientali, nonché in relazione a gruppi socioeconomici e alle origine etniche [3].

È stato dimostrato un chiaro tratto genetico associato a queste malattie, tuttavia non sono stati chiariti i legami con numerosi fattori ambientali [4]. Entrambe le malattie possono presentarsi ad ogni età, ma più frequentemente nella terza decade di vita.

Sebbene siano relativamente rare e raramente fatali, le IBD si presentano tipicamente nel periodo di vita economicamente produttiva dell'uomo, richiedono importanti e lunghe

cure mediche, e in alcuni casi chirurgiche, e sono complessivamente un rilevante onere economico per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e per la società [5].

Gli approcci terapeutici alle IBD dipendono dall'estensione, dalle localizzazioni e dalla gravità della malattia, essi includono il trattamento con aminosalicilati, corticosteroidi, agenti immunosoppressivi e, talvolta, la chirurgia [6].

Gli aminosalicilati sono i farmaci più usati nel mantenimento della remissione e nel trattamento della malattia in forma lieve-moderata. La sulfasalazina, l'olsalazina, la mesalazina e la balsalazide sono efficaci nelle localizzazioni coliche. Le localizzazioni al piccolo intestino della malattia di Crohn rispondono meglio alla sola mesalazina.

Esaustive rassegne delle caratteristiche farmacologiche e terapeutiche degli aminosalicilati, e in particolare della mesalazina, nel trattamento delle IBD sono state pubblicate alcuni anni or sono e costituiscono ancora un valido punto di riferimento [7-12].

#Farmacologia clinica,  
Università di Torino  
° Medico Chirurgo,  
Torino

In questo lavoro, dopo aver tracciato in sintetico profilo farmacologico clinico e terapeutico della mesalazina, esamineremo anche la sua rilevanza da un punto di vista farmacoeconomico nel trattamento delle IBD.

## FARMACOLOGIA CLINICA DELLA MESALAZINA

La mesalazina (mesalamina per gli anglosassoni), o acido 5-aminosalicilico (5-ASA), è il metabolita attivo della sulfasalazina considerato responsabile dei suoi effetti terapeutici nel trattamento delle IBD. La sulfasalazina quando raggiunge il colon viene idrolizzata dagli enzimi della flora batterica in mesalazina e sulfapiridina (Figura 1). Il 5-ASA è stato introdotto nell'armamentario terapeutico delle IBD dopo che alcuni autori dimostrarono che la sulfapiridina liberata nel colon non riveste un particolare interesse terapeutico nelle IBD, mentre è responsabile delle numerose e frequenti reazioni avverse della sulfasalazina (nausea, vomito, emicrania, anoressia) [13]. Per questo motivo la mesalazina, dotata di migliore profilo di tollerabilità, ha praticamente soppiantato la sulfasalazina nella terapia delle IBD ed è tuttora un farmaco ritenuto fondamentale e irrinunciabile nel trattamento acuto e cronico delle IBD.

### Meccanismo d'azione

Si ritiene che l'azione terapeutica della mesalazina sia topica piuttosto che sistemica e sia correlabile alla modulazione di mediatori della risposta infiammatoria, come le prostaglandine e i leucotrieni. Il meccanismo preciso, tuttavia, non è ancora del tutto chiarito [14]. Alcuni studi hanno potuto dimostrare che la somministrazione di mesalazina inibisce la sintesi di prostaglandine nel tessuto intestinale infiammato; potrebbe, quindi, contrastare l'incremento di PGE2 evidenziato nelle mucosa di pazienti affetti da colite ulcerosa [15-17]

Tuttavia FANS più potenti della mesalazina nell'inibire le ciclossigenasi, come l'indo-

metacina e il flurbiprofene, non esplicano effetti terapeutici significati nella colite ulcerosa [8, 17]. Pertanto si ritiene che l'azione antiflogistica della mesalazina nelle IBD possa correlarsi meglio all'interferenza sulla cascata delle lipossigenasi, con la conseguente modificazione del metabolismo di alcuni leucotrieni, o ad altre azioni citoprotettive sulla mucosa intestinale [18, 19].

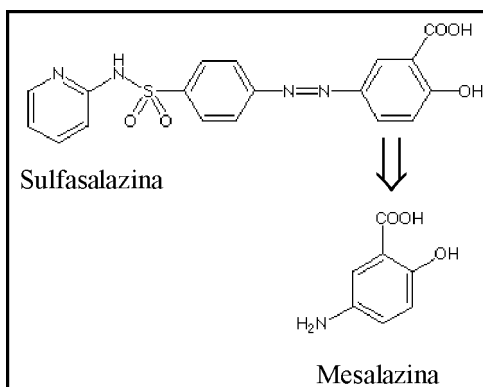
## FARMACOCINETICA CLINICA

### Forme farmaceutiche, vie di somministrazione e biodisponibilità

La mesalazina è disponibile in commercio in numerose forme farmaceutiche per via orale (comprese rivestite, compresse a lento rilascio) o per via rettale (supposte, clismi pronti, clismi schiuma, clismi monodose, clismi a lento rilascio). Le tecnologie a lento rilascio per via orale o rettale sono generalmente protette da brevetto e sono state messe a punto per prolungare l'effetto del farmaco e consentire un minor numero di somministrazioni giornaliere di compresse o di clismi.

Una forma farmaceutica ideale dovrebbe rilasciare la mesalazina a contatto della mucosa intestinale infiammata e limitare la sua biodisponibilità sistemica. In realtà la mesalazina è ben assorbita dalla mucosa intestinale, soprattutto nel primo tratto del tenue. Principalmente per questo motivo le compresse orali vengono rivestite in modo che rilascino la mesalazina nell'ultimo tratto del tenue e nel colon. Questo risultato può essere ottenuto con diverse tecnologie farmaceutiche, alcune delle quali consistono in matrici polimeriche sensibili al pH e capaci di liberare il principio attivo solo in prossimità del colon (colon-delivery). In particolare alcuni dei più recenti polimeri denominati Eudragit, utilizzati come rivestimento in moderni preparati per via orale, rilasciano il farmaco quando il pH dell'ambiente esterno è 7,2-7,5, valori di pH misurati nel lume intestinale a livello del tratto di colon interessato da colite ulcerosa. Alcuni preparati orali di mesalazina, tra cui le compresse del prodotto generico Mesalazina Dorom 400mg e 800mg, sono rivestite di Eudragit che conferisce loro una elevata selettività di rilascio a livello del colon, ottimizzando l'efficacia clinica e riducendo il rischio di assorbimento e di effetti collaterali.

Le diverse formulazioni orali di mesalazina comportano una biodisponibilità sistemica media variabile dal 20% al 30%, con un elevato grado di variabilità interindividuale [20, 21]. Qualora la mesalazina venga rilasciata precocemente nel primo tratto dell'intestino, la biodisponibilità può aumentare sensibilmente



**Figura 1**  
Formula di struttura  
della mesalazina e  
della sulfasalazina

e produrre esposizioni sistemiche che aumentano il rischio di reazioni avverse.

La biodisponibilità dei prodotti di mesalazina per via rettale varia sensibilmente dal 15% ad oltre il 40%, in funzione del tipo di preparazione (soluzione, sospensione o supposta) e del pH del contenuto intestinale [8, 22]. L'entità dell'assorbimento per via rettale dipende anche dalla corretta tecnica di somministrazione e dalla capacità del paziente di trattenere la supposta o il clisma per un tempo sufficientemente lungo.

Dopo somministrazione orale o rettale le concentrazioni plasmatiche di mesalazina e del suo principale metabolita acetilato sono misurabili e raggiungono picchi di concentrazione a tempi variabili da 1,5 a 3-4 ore in funzione della formulazione, della via e della dose [23, 24].

Dopo somministrazione orale di compresse rivestite, le concentrazioni plasmatiche di mesalazina e del suo metabolita sono 1,5-2 volte superiori a quelle misurate dopo equivalente dose di sulfasalazina.

### Distribuzione

La mesalazina si lega alle proteine plasmatiche in quote variabili dal 44 al 55% [25, 26]. Il volume apparente di distribuzione è stato stimato in circa 0,2 L/Kg [26].

Un recente studio ha dimostrato che dopo somministrazione per infusione venosa si ha una distribuzione rapida, seppur limitata, di mesalazina e del suo metabolita acetilato nella mucosa dell'ileo e del colon: entro la prima ora le concentrazioni di mesalazina variavano da 0,7 a 11,7 mcg/kg di tessuto [23].

Questo dato fa presupporre che la maggior parte dell'azione terapeutica della mesalazina avvenga per contatto diretto e solo in minima parte per distribuzione sistemica ai tessuti.

### Metabolismo

La mesalazina viene rapidamente acetilata ad acido N-acetil-5-aminosalicilico sia dalla mucosa del colon sia dal fegato. Il processo metabolico è saturabile e irreversibile, ma non risente del polimorfismo genetico dell'enzima [25, 27-29].

### Escrezione

I reni rappresentano la principale via di escrezione della mesalazina, come ha dimostrato definitivamente un recente studio condotto dopo somministrazione parenterale [23].

Dopo somministrazione orale, una quota variabile dal 30% ad oltre il 90% della dose è eliminata nelle urine entro 5 ore. Nelle urine la mesalazina si trova prevalentemente (2/3 circa) sotto forma di metabolita acetilato.

Notevoli variazioni della percentuale di escrezione renale possono verificarsi in rela-

zione alle caratteristiche di rilascio delle formulazioni orali o rettali. Le formulazioni orali rivestite ed a rilascio ritardato riducono l'escrezione renale a valori inferiori al 30% e contemporaneamente aumentano ad oltre il 70% la quota escreta nelle feci [23].

### Emivita e clearance

L'emivita di eliminazione della mesalazina è breve ed è di circa 1 ora (0,6-1,4 ore). L'emivita di eliminazione del metabolita N-acetil-5-ASA è invece di circa 6 ore. Tali valori sono simili dopo somministrazione orale o rettale [25, 27].

La clearance sistemica allo steady-state è stata recentemente stimata in 3,4 L/h kg [30].

Nei casi di insufficienza renale la clearance sistemica potrebbe ridursi significativamente.

### Effetto del cibo

L'azione del cibo sulla farmacocinetica e sulla biodisponibilità della mesalazina è controversa. Secondo uno studio recente l'assunzione orale di mesalazina a stomaco pieno rallenta l'assorbimento del farmaco, ma non ne riduce la quantità resa biodisponibile [31].

Un altro studio, invece, aveva evidenziato una riduzione significativa della biodisponibilità sistemica e un aumento della quota non assorbita recuperata nelle feci [32].

Il tamarindo, poiché tende a ridurre il pH gastrointestinale, può favorire l'assorbimento gastroenterico e aumentare la biodisponibilità dei salicilati, aumentando così il rischio di effetti tossici da salicilati come tinnito, nausea, vomito, anoressia e sanguinamenti.

### Interazioni farmacologiche

Sono poche le interazioni farmacologiche con la mesalazina documentate in letteratura o nei data-base specifici. Un quadro riassuntivo è riportato nella Tabella 1.

## PROFILO TERAPEUTICO

Le indicazioni attualmente riconosciute in Italia nella scheda tecnica di registrazione dei prodotti a base di mesalazina sono la colite ulcerosa e il morbo di Crohn, sia per il trattamento delle fasi attive della malattia sia per la prevenzione delle recidive.

In letteratura sono riportati studi che riguardano altre indicazioni della mesalazina: in particolare è stata esplorata la possibilità di utilizzare la mesalazina nella terapia della sindrome di Reiter, nella profilassi del tumore del colon-retto in pazienti affetti da rettocolite ulcerosa, nel trattamento delle ulcere aftose e dell'artrite reumatoide.

**Colite ulcerosa**

**Terapia in fase attiva**

*Formulazioni per uso orale*

La mesalazina per via orale è risultata significativamente superiore al placebo nel tratta-

mento della colite ulcerosa in fase attiva. La percentuale di successi e la rapidità di remissione dei sintomi sono correlati ai livelli dose nel range di dosi giornaliere testate comprese tra 1 e 4 grammi, somministrati in quote frazionate 3-4 volte al giorno per 6-8 settimane [33, 34].

Farmaco	Interazione
Alendronato	L'associazione tra salicilati e alendronato, somministrato a dosi superiori a 10 mg/die, può comportare un aumentato rischio di disturbi gastrointestinali, quali nausea, dolori intestinali, dispepsia, stipsi, diarrea, bruciori allo stomaco. Tale sintomatologia, il cui meccanismo non è documentato, insorge precocemente e generalmente è di lieve o moderata intensità. Talvolta è necessario sospendere la mesalazina o ridurre le dosi.
Eparine a basso peso molecolare	L'associazione di salicilati con eparine a basso peso molecolare comporta un aumentato rischio di sanguinamento. Il meccanismo probabile consiste nella combinazione dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica con la riduzione della coagulazione. L'insorgenza è rapida e la gravità è generalmente moderata, ma dipende dalla sede del sanguinamento. L'utilizzo della mesalazina dovrebbe essere sospeso prima dell'inizio della terapia con eparine a basso peso molecolare. Se la sospensione del farmaco non è possibile, bisogna monitorare molto attentamente i pazienti per i parametri della coagulazione. Il rischio di sanguinamento con questo tipo di associazione non è completamente correlato ai valori della PTT.
Mercaptopurina	L'associazione con la mercaptopurina comporta un aumento del rischio di depressione midollare. La mesalazina ha un'azione inibente sull'enzima tiopurina-metiltransferasi (TPMT) che metabolizza la 6-mercaptopurina a 6-metil-mercaptopurina. Tale inibizione enzimatica comporta un incremento dell'accumulo di mercaptopurina fino ad indurre livelli elevati di mielotossicità. L'effetto è ritardato e generalmente è di grado moderato, ma può essere grave e mettere a rischio la vita, qualora non si prendano tempestivamente adeguati provvedimenti. Pertanto, in caso sia necessario effettuare tale associazione, è raccomandabile monitorare attentamente il paziente con frequenti esami emocromocitometrici completi.
Tioguanina	L'associazione con la tioguanina comporta un aumento del rischio di depressione midollare. La mesalazina ha un'azione inibente sull'enzima tiopurina-metiltransferasi (TPMT) che metabolizza la tioguanina. L'inibizione della TPMT comporta un incremento dell'accumulo di metaboliti attivi della tioguanina fino ad indurre livelli elevati di mielotossicità. L'effetto è ritardato e generalmente è di grado moderato, ma può essere grave e mettere a rischio la vita, qualora non si prendano tempestivamente adeguati provvedimenti. Pertanto, in caso sia necessario effettuare tale associazione, è raccomandabile monitorare attentamente il paziente con frequenti esami emocromocitometrici completi.
Vaccino per la varicella	L'uso di salicilati durante l'infezione di varicella è stato associato ad un aumentato rischio di sviluppare la sindrome di Reye. La reazione avversa, quando si verifica, è grave e compare con un certo ritardo. Si raccomanda di non somministrare salicilati per sei settimane dopo la vaccinazione per la varicella per evitare tale rischio.
Warfarin	La mesalazina può ridurre l'efficacia del warfarin. Tale reazione avversa è stata segnalata sporadicamente, avviene con ritardo ed è di grado moderato. Il meccanismo dell'interazione non è noto. Si raccomanda un attento monitoraggio dell'INR.

**Tabella 1**  
Sintesi delle interazioni farmacologiche con la mesalazina di interesse clinico

La dose raccomandata è di 800mg 3 volte al giorno per un totale di 2,4 grammi/die per 6-8 settimane, ma può essere aumentata fino a 4 grammi/die.

In uno studio condotto in aperto, la dose di 800mg 4 volte al giorno (3,2 grammi/die) di mesalazina è risultata efficace nel trattamento dei pazienti affetti da colite ulcerosa di grado lieve-moderato, ma non nei pazienti più gravi. I soggetti trattati con mesalazina erano intolleranti o allergici alla sulfasalazina [35].

Un recente studio, condotto in doppio cieco, ha dimostrato l'equivalenza terapeutica di 4 grammi/die di mesalazina per via orale in confronto con una terapia combinata di 2 grammi/die per via orale e 2 grammi/die per via rettale: la percentuale di remissioni dei sintomi della fase attiva è stata del 82% nel caso del solo trattamento orale contro l'87% con la terapia combinata [36].

La mesalazina orale non è più efficace della sulfasalazina nel trattamento della fase attiva della colite ulcerosa, ma risulta essere meglio tollerata.

#### *Formulazioni per uso rettale*

La somministrazione rettale di mesalazina, sotto forma di clisma o di supposte, ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nel trattamento delle coliti ulcerose del tratto distale (lato sinistro) di grado lieve-moderato, ed anche nel trattamento delle proctosigmoiditi e delle proctiti, con significativo miglioramento fino alla remissione dei sintomi clinici e delle alterazioni istologiche [37].

La somministrazione rettale di mesalazina è stata efficace nella maggioranza dei pazienti affetti da colite ulcerosa di grado lieve-moderato, compreso quelli che non avevano risposto alla terapia convenzionale con sulfasalazina orale e cortisonici per via topica o sistemica [38-43].

Rispondono meglio al trattamento rettale con mesalazina i soggetti che hanno una localizzazione della colite confinata ad una distanza compresa tra 20 e 40 cm dall'ano [44].

È stata, inoltre, rilevata una correlazione tra ridotta efficacia della mesalazina rettale e necessità di usare cortisonici orale per controllare la colite [40].

Uno studio condotto in doppio cieco ha dimostrato che la somministrazione di 4 grammi di mesalazina sotto forma di clisma alla sera per 15 giorni produce risultati clinici, endoscopici ed istologici significativamente superiori a 100mg di idrocortisone, con quote di successo rispettivamente del 93%, 93% e 77% in confronto al 57%, 54% e 33% del cortisonico [45].

L'uso di clismi di mesalazina, 4 grammi ogni sera, è risultato efficace anche nella gestione a

lungo termine di pazienti con colite ulcerosa distale, precedentemente risultati refrattari. Una volta ottenuto il successo, è stato possibile mantenere la remissione clinica con somministrazioni a giorni alterni oppure ogni tre giorni [39].

La somministrazione di mesalazina in supposte alla dose di 1-1,5 grammi/die in tre volte è risultata più efficace del placebo nella colite ulcerosa distale di grado lieve-moderato [46].

#### **Terapia di mantenimento in fase di remissione**

##### *Formulazioni per uso orale*

Alcuni studi hanno dimostrato che l'uso continuo di mesalazina per via orale a diversi livelli dose è significativamente superiore al placebo nel mantenere la remissione della colite ulcerosa.

In uno studio controllato condotto su 264 pazienti affetti da colite ulcerosa in fase di remissione da un mese e randomizzati in tre gruppi a ricevere rispettivamente placebo oppure 800mg/die o 1600mg/die di mesalazina in formulazione pH-sensibile, la frequenza di successi a 6 mesi (mantenimento della remissione) risultò essere rispettivamente del 39,7%, 58,8% e 65,5% ( $p=0,036$ ). La frequenza di reazioni avverse, consistenti in cefalea, diarrea, rinite, dolori addominali e sindrome similinfluenzale, variava dal 32,2% al 41,4% nei tre gruppi, senza differenze statisticamente significative [47].

In un altro studio controllato, condotto su 205 pazienti in remissione e randomizzati a ricevere per 12 mesi placebo oppure 4 grammi/die di una formulazione a lento rilascio di mesalazina, la percentuale di pazienti ancora in remissione dopo un anno fu del 64% nel gruppo trattato con il farmaco contro il 38% nel gruppo trattato con placebo ( $p=0,0004$ ).

Reazioni avverse, consistenti in nausea, dispepsia e dolori addominali, sono state registrate nel 6,8% dei pazienti trattati con mesalazina e nel 10,8% dei pazienti trattati con placebo: tutte le reazioni avverse si verificarono nel corso delle prime nove settimane di trattamento [48].

I risultati complessivi di 4 studi clinici comparativi di mantenimento hanno dimostrato l'equivalenza terapeutica della mesalazina somministrata a dosi variabili da 0,8 a 2,8 grammi/die con la sulfasalazina somministrata a dosi di 2-4 grammi/die, con percentuali di successo rispettivamente del 59% versus 69% [49].

Un altro studio condotto su 67 pazienti affetti da colite o proctite ulcerosa in remissione ha dimostrato l'equivalenza terapeutica di alte dosi di mesalazina o di sulfasalazina nel prevenire le recidive verificatesi rispettivamente nel 22% e nel 20% dei casi trattati. La dose media

di mesalazina somministrata era di 2,7 grammi/die (range 2,4-4,4 grammi/die) contro i 2,3 grammi/die di sulfasalazina (range 2-4 grammi/die). Tuttavia le alte dosi di mesalazina utilizzate in questo studio non hanno comportato un aumento sensibile dell'effetto preventivo rispetto a quanto ottenuto in altre ricerche con dosi inferiori (1,2 grammi/die) [50, 51].

#### *Formulazioni per uso rettale*

Alcuni studi, condotti su piccoli gruppi di pazienti affetti da colite ulcerosa, hanno dimostrato che l'uso di mesalazina per via rettale mediante clismi è efficace nel mantenere lo stato di remissione della malattia e in alcuni casi anche più efficace della via orale.

In uno studio in doppio cieco, condotto su 25 pazienti affetti da colite ulcerosa del lato sinistro che non avevano risposto al trattamento con sulfasalazina orale o rettale o ai cortisonici orali o ad entrambi, la somministrazione di un clisma giornaliero di 1 grammo di mesalazina ha comportato il mantenimento dello stato di remissione ad 1 anno in 9 pazienti su 12, mentre 11 pazienti su 13 trattati con placebo sono andati incontro a recidiva mediamente entro 16 settimane [52].

In un altro gruppo di 38 pazienti in remissione il trattamento con un clisma di 4 grammi di mesalazina ogni tre giorni ha comportato la prevenzione delle recidive nel 74% dei casi contro il 32% dei casi trattati giornalmente per via orale con la dose di 500mg tre volte al giorno [53].

La somministrazione di mesalazina sotto forma di supposte è efficace nel trattamento e nella prevenzione delle recidive in caso di proctite ulcerosa.

Un recente studio in doppio cieco ha dimostrato che una singola somministrazione notturna di una supposta di mesalazina da 500 mg ha un'efficacia significativamente superiore al placebo nel mantenimento in remissione a 24 mesi dei pazienti affetti da proctite ulcerosa. Inoltre, dopo 48 mesi solo il 46% dei pazienti trattati con mesalazina manifestava evidenze cliniche di riacutizzazione della malattia contro l'86% dei pazienti trattati con placebo [54].

#### **Morbo di Crohn**

Gli studi clinici hanno dimostrato che la mesalazina risulta efficace nel trattamento della malattia di Crohn di grado lieve o moderato e nel mantenimento della remissione.

Uno studio condotto su 310 pazienti affetti da morbo di Crohn in fase attiva ha dimostrato che la dose orale di 4 grammi/die di mesalazina è più efficace sia del placebo sia di una dose inferiore nell'indurre la remissione dei sintomi. L'effetto terapeutico è risultato significativa-

mente più rapido e la riduzione del Crohn's Disease Activity Index (CDAI) più marcata nel gruppo trattato con 4 grammi/die di mesalazina che nel gruppo trattato con una dose più bassa di farmaco o con placebo. La frequenza di dropout è stata elevata, soprattutto nel gruppo trattato con placebo e nel gruppo a basso dosaggio, in funzione della scarsa efficacia [55].

In un secondo studio la dose di 3,2 grammi/die di mesalazina è risultata significativamente più efficace del placebo nel produrre una remissione parziale o completa dei sintomi in pazienti con colite o ileocolite da Crohn. La frequenza di dropout è stata elevata [56].

Un recente studio multicentrico randomizzato condotto in Italia ha dimostrato l'equivalenza terapeutica, con successi attorno al 60-80%, di un trattamento di 12 settimane con mesalazina orale 4g/die sotto forma di compresse o di granuli rivestiti o con metilprednisolone 40mg/die nelle ileiti attive del morbo di Crohn.[57]

Il trattamento preventivo con mesalazina alla dose orale di 1,5 grammi/die ha prodotto una riduzione del 10%, rispetto al placebo, dei casi di recidive nei soggetti con morbo di Crohn trattati chirurgicamente. La tollerabilità è stata buona sia nel gruppo placebo che nel gruppo trattato con mesalazina [58].

In un altro studio la dose di 3 grammi/die somministrata per un anno è risultata efficace nel ridurre la gravità delle recidive, valutate endoscopicamente, dopo chirurgia terapeutica del morbo di Crohn ileale: la frequenza delle recidive non era significativamente differente, ma i casi gravi furono riscontrati in una percentuale minore [59].

Uno studio recente condotto su 203 pazienti ha dimostrato che la dose di 4 grammi/die di mesalazina è solo lievemente più efficace della dose di 2,4 grammi/die nel ridurre le recidive cliniche o endoscopiche ad un anno nei soggetti precedentemente sottoposti a resezione della porzione terminale dell'ileo: il 54% dei pazienti trattati con 4 grammi/die contro il 38% dei pazienti trattati con la dose più bassa risultarono liberi da ogni lesione ( $p=0,04$ ); la frequenza delle recidive fu rispettivamente del 12% e del 14% ( $p=0,18$ ) [60].

L'associazione di 1 grammo/die di *Saccharomyces boulardii* con 2 grammi/die di mesalazina per 6 mesi è risultata più efficace della sola mesalazina nel mantenere la remissione in pazienti con morbo di Crohn [61].

#### **Profilassi del tumore del colon nei pazienti con rettocolite ulcerosa**

Un recente studio retrospettivo, caso-controllo, ha dimostrato che la terapia con mesalazina 1,2 g/die comporta una riduzione

del 91% del rischio di insorgenza di tumore del colon retto. Tale effetto preventivo è superiore a quello evidenziato con la sulfasalazina (59%) alla dose di 2 g/die [62].

#### Danno seminale da sulfasalazina

Uno studio osservazionale, condotto su 11 soggetti affetti da IBD che avevano manifestato segni di anomalie seminali e infertilità in seguito al trattamento con sulfasalazina, ha dimostrato che la sostituzione di questo farmaco con la mesalazina può comportare un si-

gnificativo miglioramento della conta spermatica, della morfologia e motilità spermatica e della fertilità. Le mogli di tre degli 11 pazienti trattati con mesalazina sono riuscite a rimanere incinte [63]. Questi dati preliminari richiedono comunque ulteriori conferme.

#### Sindrome di Reiter

Uno studio, condotto in aperto su un piccolo gruppo di pazienti (n=29) affetti da spondiloartropatia in fase flogistica attiva, ha evidenziato l'efficacia della mesalazina orale

Organo o sistema	Reazione avversa
Sangue	In seguito all'utilizzo di mesalazina sono state osservate trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia, anemia, linfadenopatia. In rari casi è stata osservata agranulocitosi neutropenia e pancitopenia, più frequentemente in soggetti di età superiore a 65 anni.
Sistema cardiovascolare	La mesalazina può causare occasionalmente pericarditi, pleuropericarditi, miocarditi e vasodilatazione. Sono stati segnalati anche casi isolati di tossicità polmonare con comparsa di dispnea e infiltrati interstiziali.
Sistema nervoso centrale	In seguito alla somministrazione orale di mesalazina sono state segnalate cefalea, insonnia, ansia, depressione, sonnolenza, vertigini, emicrania, irritabilità, disorientamento, parestesie, iperestesia, tremori. La cefalea, riportata in circa il 6-7% dei casi, può essere dose-correlata e talvolta di grado elevato. In rari casi sono state segnalate neuropatie periferiche e sindrome di Guillain-Barré.
Sistema endocrino/metabolico	Dopo somministrazione orale sono stati segnalati casi di febbre, brividi e sudorazione.
Sistema gastrointestinale	La mesalazina è generalmente ben tollerata. Tuttavia, la sua somministrazione orale può causare nausea, vomito, diarrea, stipsi e dispepsia. Può, inoltre, esacerbare i sintomi della colite e determinare eruttazione, flatulenza, anoressia, gastrite, gastroenteriti, pancreatite, colecistite, xerostomia, ulcere orali e raramente ulcera peptica perforata. La diarrea è stata osservata nel 5-9% dei pazienti: con la sospensione del trattamento scompare.
Reni e apparato genitourinario	Con l'uso orale di mesalazina sono stati segnalati sporadici casi di nefriti interstiziali, insufficienza renale acuta, disuria, ematuria, epididimite, dismenorrea e menorragia.
Fegato	Rari sono i casi di epatite da mesalazina. Sono stati segnalati rari casi di ittero colestatico, epatite con danno epatocellulare, necrosi epatica sino all'insufficienza epatica. Più frequentemente è stato osservato un incremento delle transaminasi con risoluzione spontanea o ritorno alla normalità in seguito a sospensione del trattamento.
Occhio	Casi di congiuntivite, dolori oculari e vista annebbiata sono stati segnalati in relazione all'uso orale di mesalazina.
Apparato respiratorio	Casi di sinusite, rinite, faringite, tosse, polmonite interstiziale, pleurite ed esacerbazione dell'asma sono stati osservati in seguito all'uso orale di mesalazina. Alcune di queste reazioni sono state interpretate come reazione da sensibilizzazione.
Cute	Sono stati osservati casi di orticaria, secchezza della pelle, prurito, rash cutanei, eritema nodoso, acne, psoriasi, piodermite gangrenosa e rari casi di lichen planus e di alopecia.
Apparato muscolo-scheletrico	Casi sporadici di gotta, artralgie, mialgie, artriti, ipertonie e crampi muscolari sono stati segnalati in relazione all'uso di mesalazina.
Orecchio	Dolori e tinnito sono stati segnalati in correlazione all'uso orale di mesalazina.

**Tabella 2**

*Sintesi delle reazioni avverse alla mesalazina classificate per organo o sistema*

nel migliorare i parametri clinici e di laboratorio (Proteina C, VES,) e nel ridurre l'uso di FANS. Il dosaggio utilizzato aumentava dagli iniziali 500mg/die fino a 1,5-2 g/die nel corso di 8 settimane di trattamento [64, 65].

La scarsità dei dati e la mancanza di studi controllati in cieco non consente al momento di concludere sulla efficacia della mesalazina nel trattamento della sindrome di Reiter.

#### Artrite reumatoide

Diversi studi hanno evidenziato che la mesalazina non è efficace nei pazienti affetti da artrite reumatoide [66-68]. Poiché, al contrario, numerosi studi controllati hanno documentato l'efficacia della sulfasalazina nell'artrite reumatoide, alcuni autori ritengono che responsabile di tale effetto clinico sia la sulfapiridina e non la mesalazina [67].

### PROFILO DI TOLLERABILITÀ

La mesalazina è generalmente ben tollerata dopo somministrazione per via orale o per via rettale. Le reazioni avverse più frequenti consistono in cefalea, nausea, dolori addominali. In diversi studi clinici controllati verso placebo il profilo quali-quantitativo delle reazioni avverse non è significativamente differente.

Negli studi controllati verso sulfasalazina la frequenza e l'intensità delle reazioni avverse alla mesalazina sono sensibilmente inferiori. È opinione diffusa che le reazioni avverse e la scarsa tollerabilità alla sulfasalazina siano correlabili principalmente alla liberazione di sulfapiridina.

La mesalazina a dose elevate, come ogni derivato salicilico, può indurre effetti tossici tipici di questa classe di farmaci.

I sintomi dell'intossicazione da salicilati comprendono vertigine, emicrania, tinnito,

vomito, diarrea, confusione mentale, iperventilazione. In caso di grave tossicità si possono osservare alterazioni idroelettrolitiche, alterazioni del pH, ipertermia e disidratazione.

La mesalazina può indurre sensibilizzazione e manifestazioni allergiche quali rash maculopapulari, orticaria, angioedema. In alcuni casi pazienti sensibilizzati al 5-ASA sono stati trattati con successo con protocolli di desensibilizzazione [69].

Nella Tabella 2 sono riassunte le principali reazioni avverse alla mesalazina segnalate in letteratura.

#### Teratogenesi e tossicità fetale

L'esposizione a mesalazina nel primo trimestre di gravidanza non aumenta l'incidenza di malformazioni fetali [70]. Si è registrato un aumentato rischio di parto pretermine, ma non aumentato rischio di basso peso del feto alla nascita.

#### Controindicazioni e avvertenze

Le principali controindicazioni e avvertenze all'utilizzo della mesalazina derivano dalle caratteristiche farmacocinetiche e tossicologiche della mesalazina e sono riassunte nella Tabella 3.

### PROFILO FARMACOECONOMICO

La colite ulcerosa e il morbo di Crohn complessivamente coinvolgono ogni anno 12 nuovi pazienti ogni 100.000 abitanti e, sebbene raramente mortali, comportano un pesante onere economico per la società e per i sistemi sanitari nazionali a causa dell'insorgenza prevalente nella terza decade di vita, del perdurare per diversi decenni nella fascia di età produttiva e

**Tabella 3**  
Avvertenze e  
controindicazioni  
all'uso della  
mesalazina

Avvertenze all'uso clinico della mesalazina
<ul style="list-style-type: none"><li>- Insufficienza renale</li><li>- Elevazione importante di azotemia e proteinuria</li><li>- Alterazioni della coagulazione</li><li>- Reazioni avverse alla sulfasalazina</li><li>- Stenosi pilorica</li><li>- Associazione ad altri farmaci tossici per il sistema emopoietico</li><li>- Non associare a lattulosio o ad altre sostanze capaci di abbassare il pH intestinale</li><li>- Interrompere la terapia in caso di manifestazioni allergiche cutanee</li><li>- Segnalati rari casi di pericardite (indagare il dolore toracico e la dispnea)</li><li>- Sintomi da tossicità da salicilato</li></ul>
Controindicazioni all'uso di mesalazina
<ul style="list-style-type: none"><li>- Ipersensibilità ai salicilati o ad altri componenti delle cpr</li><li>- Ulcera peptica in fase attiva</li><li>- Insufficienza renale di grado severo</li></ul>



del rilevante consumo indotto di risorse sanitarie, mediche e chirurgiche [1, 2, 5].

### Il costo di malattia delle IBD

Il costo di malattia delle IBD non è facile da stimare. La maggior parte degli studi disponibili sono focalizzati sulla stima dei costi diretti sanitari [71-75].

Uno studio condotto recentemente in Germania ha stimato in circa 20.000 euro/paziente/anno il costo totale di malattia della IBD: il 69% era costituito dai costi indiretti dovuti all'assenteismo per malattia e al prepensionamento. I costi diretti sanitari e non sanitari della IBD rappresentavano rispettivamente il 27% e il 4% del costo totale [71, 72].

### Costi indiretti

I costi indiretti dovuti a perdita di produttività possono essere elevati nel morbo di Crohn a causa di lunghi periodi di assenteismo e precoce inabilità lavorativa. Tuttavia la maggior parte dei pazienti affetti da IBD, circa il 90%, rimane inserito nella forza lavoro e l'aspettativa di vita è pressoché normale [75].

Uno studio condotto negli Stati Uniti nel 1998-1999 mediante inchieste su campioni di pazienti affetti da IBD e di soggetti sani, ha portato a stimare in 3,6 miliardi di dollari il costo indiretto di malattia, corrispondenti a 5.228 dollari/paziente/anno. Il 31,5% dei pazienti IBD che avevano manifestato sintomi durante gli ultimi 12 mesi risultarono fuori dal mondo del lavoro. Tale percentuale era più di due volte superiore a quella riscontrata nei soggetti sani (OR = 2,14) e la quota di incremento di assenteismo attribuibile specificamente alla IBD in fase attiva negli ultimi 12 mesi è stata stimata nel 12,5% [73].

Stime analoghe sono state attuate dallo stesso gruppo di ricercatori relativamente al Canada [74].

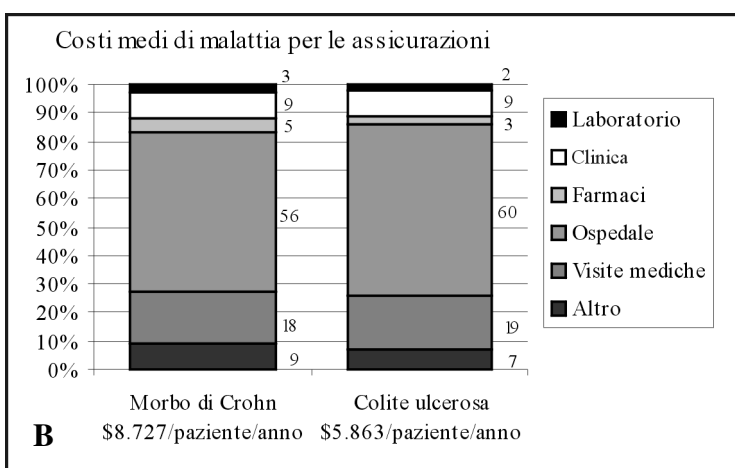
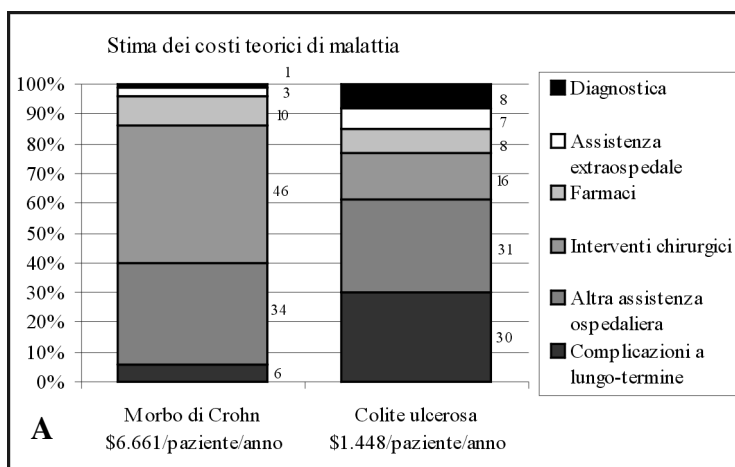
### Costi diretti

La stima dei costi diretti indotti dalle IBD è stato attuato con due metodologie differenti: 1) la costruzione di un modello teorico dei costi in base ai percorsi diagnostico-terapeutici di questa classe di pazienti; 2) l'analisi dei costi realmente sostenuti dal sistema sanitario o dal terzo pagante (sistema assicurativo) nel fornire l'assistenza sanitaria ad un campione rappresentativo di pazienti [76, 77].

In entrambi i casi la stima finale dei costi diretti di malattia dipende da un insieme di fattori che variano da nazione a nazione, quali struttura ed efficienza del sistema assistenziale considerato e costi specifici delle singole risorse sanitarie consumate.

I risultati della stima dei costi diretti della IBD attuata con i due approcci metodologici e tarata sulla realtà assistenziale degli Stati Uniti agli inizi degli anni '90 sono riportati nella Figura 2.

Nel modello teorico gli autori hanno dapprima definito diversi stadi della malattia relativamente alla colite ulcerosa e al morbo di Crohn, e in particolare hanno isolato il momento della diagnosi iniziale e del trattamento iniziale, la fase della terapia di mantenimento a lungo termine, i ricoveri ospedalieri e gli interventi chirurgici, le possibili complicazioni tra cui le manifestazioni extraintestinali ed il cancro. In base ai dati di letteratura, gli autori hanno stimato la percentuale di pazienti potenzialmente presenti in ciascuno di questi stadi della malattia e quindi i relativi consumi di risorse. I risultati di questo approccio sono rappresentati nella Figura 2A, rispettivamente per la colite ulcerosa e per il morbo di Crohn.



**Figura 2 (A-B)**

Costi diretti sanitari stimati per il morbo di Crohn e per la colite ulcerosa negli Stati Uniti nel 1990 mediante due metodi differenti: a) modello teorico dei costi; b) costi realmente sostenuti dalle assicurazioni per assistere un campione rappresentativo di pazienti. I diagrammi rappresentano la ripartizione percentuale delle voci di costo considerate (modificate da: Hay Ar & Hay JW, 1992) [76, 77]

Negli Stati Uniti, in base a tale stima, i costi diretti sanitari annuali medi per paziente affetto da morbo di Crohn o da colite ulcerosa sono stati rispettivamente 6.561 dollari e 1.488 dollari, riferiti ai valori del 1990. Essendo rispettivamente circa 380.000 e 480.000 i pazienti affetti da queste due malattie negli Stati Uniti, il costo diretto totale annuale delle IBD in questo paese è stato stimato in circa 1,4-1,8 miliardi di dollari. Gli stessi autori hanno stimato che i costi indiretti annuali delle IBD dovrebbero aggirarsi sui 0,4-0,8 miliardi di dollari, portando il costi di malattia ad oltre 2 miliardi di dollari [76].

La stima ottenuta con un modello teorico dei costi è stata confrontata con la stima ottenuta mediante l'analisi dei costi effettivamente sostenuti dal sistema assicurativo privato (terzo pagante) nell'assistere un campione rappresentativo di soggetti affetti da morbo di Crohn e da colite ulcerosa. I risultati sono rappresentati nella Figura 2B.

Con tale approccio la stima dei costi diretti sanitari medi indotti dal morbo di Crohn e dalla colite ulcerosa ammonterebbero rispettivamente

a 8.727 dollari e 5.863 dollari per paziente. Tali stime sono sensibilmente superiori a quelle ottenute con il modello teorico [77].

L'analisi dei costi realmente sostenuti, ma anche l'approccio modellistico teorico, hanno evidenziato un'elevata asimmetria della distribuzione dei costi tra i vari pazienti: in particolare i casi più gravi assorbono in proporzione la maggiore quantità di risorse. Infatti, è stato stimato che il 2% dei malati di Crohn e il 2% dei malati di colite ulcerosa, che rappresentano quelli più gravi, consumano rispettivamente oltre il 28% e oltre il 36% di tutte le risorse sanitarie incluse nei costi diretti sanitari della malattia.

Tra le voci di costo diretto quello relativo all'ospedalizzazione rappresenta oltre il 50% del totale. La spesa per farmaci si aggira solo attorno al 9-10%.

L'uso corretto dei farmaci, oltre a migliorare la qualità di vita del paziente, può contribuire a ridurre alcuni dei costi sanitari economicamente più pesanti, come il costo delle ospedalizzazioni. Inoltre, il miglioramento o la risoluzione dei sintomi riduce anche i costi indiretti.

Nome prodotto	Confezione	Prezzo confezione	Costo dose	Costo grammo
<b>Forme orali da 400mg</b>				
Mesalazina Dorom	50 cpr riv 400mg	16,00	0,32	0,80
Mesalazina Pliva	50 cpr riv 400mg	16,00	0,32	0,80
Mesalazina Union	50 cpr riv 400mg	16,00	0,32	0,80
Asacol	50 cpr riv 400mg	16,00	0,32	0,80
Asamax	50 cpr riv 400mg	16,00	0,32	0,80
Lextrasa	50 cpr riv 400mg	17,40	0,35	0,87
Enterasin	50 cps 400mg	16,00	0,32	0,80
Asalex	60 cpr RM 400mg	25,17	0,42	1,05
Pentacol	60 cpr RM 400mg	25,17	0,42	1,05
Asacol	50 cps RM 400mg	16,00	0,32	0,80
<b>Forme orali da 500mg</b>				
Mesalazina GNR	50 cpr riv 500mg	22,52	0,45	0,90
Claversal	50 cpr riv 500mg	22,52	0,45	0,90
Mesaflor	50 cpr riv 500mg	22,52	0,45	0,90
Salofalk	50 cpr riv 500mg	29,78	0,60	1,19
Pentasa	50 cpr RM 500mg	24,84	0,50	0,99
<b>Forme orali da 800mg</b>				
Mesalazina Dorom	24 cpr riv 800mg	14,50	0,60	0,76
Mesalazina Pliva	24 cpr riv 800mg	14,50	0,60	0,76
Mesalazina Union	24 cpr riv 800mg	14,50	0,60	0,76
Asacol	24 cpr riv 800mg	14,50	0,60	0,76
Asamax	24 cpr riv 800mg	14,50	0,60	0,76
Enterasin	24 cpr riv 800mg	14,50	0,60	0,76
Lextrasa	24 cpr riv 800mg	14,94	0,62	0,78
Xalazin	24 cpr riv 800mg	14,88	0,62	0,78
Asalex	60 cpr RM 800mg	49,66	0,83	1,03
Pentacol	60 cpr RM 800mg	49,66	0,83	1,03

**Tabella 4**

Specialità medicinali e prodotti generici a base di mesalazina per uso orale disponibili in Italia, prezzi di confezione (in euro), costo di acquisto (in euro) per unità farmaceutica e per grammo di mesalazina (novembre 2003)

Nome prodotto	Confezione	Prezzo confezione	Costo dose	Costo grammo
<b>Forme rettali per dosi 2g</b>				
Mesalazina Dorom	7 clismi sosp rett 50ml	28,00	4,00	2,00
Mesalazina GNR	7 clismi sosp rett 2g	28,00	4,00	2,00
Mesalazina Pliva	7 clismi sosp rett 50ml	29,00	4,14	2,07
Asacol	7 clismi sosp rett 2g 50ml	30,45	4,35	2,18
Asalex	7 clismi sosp rett 2g	28,00	4,00	2,00
Asamax	7 clismi sosp rett 50ml	28,00	4,00	2,00
Claversal	7 clismi sosp rett 2g 30ml	29,00	4,14	2,07
Mesaflor	7 clismi sosp rett 2g	29,00	4,14	2,07
Pentasa	7 clismi sosp rett 2g	34,97	5,00	2,50
Asacol	7 clismi schiuma rett 2g	30,45	4,35	2,18
Pentacol	7 clismi schiuma rett 2g mond	29,00	4,14	2,07
Pentacol	Clismi schiuma rett 14g multid	39,32	5,62	2,81
Enterasin	7 monod gel rett 2g	28,00	4,00	2,00
Quota	7 monod gel rett 2g	30,45	4,35	2,18
<b>Forme rettali per dosi 4g</b>				
Mesalazina Dorom	7 clismi sosp rett 100ml	43,00	6,14	1,54
Mesalazina GNR	7 clismi sosp rett 4g	43,00	6,14	1,54
Mesalazina Pliva	7 clismi sosp rett 100ml	44,00	6,29	1,57
Mesalazina				
Ratiopharm	7 clismi sosp rett 4g	44,00	6,29	1,57
Asacol	7 clismi sosp rett 4g 100ml	45,05	6,44	1,61
Asalex	7 clismi sosp rett 4g	43,00	6,14	1,54
Asamax	7 clismi sosp rett 100ml	43,00	6,14	1,54
Claversal	7 clismi sosp rett 4g 60ml	44,00	6,29	1,57
Lextrasa	7 clismi sosp rett 4g 100ml	56,34	8,05	2,01
Mesaflor	7 clismi sosp rett 4g	44,00	6,29	1,57
Pentasa	7 clismi sosp rett 4g	50,68	7,24	1,81
Salofalk	7 clismi sosp rett 4g 60ml	56,34	8,05	2,01
Asacol	7 clismi schiuma rett 4g	45,05	6,44	1,61
Pentacol	7 clismi schiuma rett 4g monod	44,00	6,29	1,57
Pentacol	Clismi schiuma rett 28g multid	57,79	8,26	2,06
Enterasin	7 monod gel rett 4g	43,00	6,14	1,54
Quota	7 monod gel rett 4g	45,05	6,44	1,61
<b>Supposte e altre forme rettali per dosi varie</b>				
Asalex	30 supp 400mg	26,14	0,87	2,18
Mesalazina Dorom	20 supp 500mg	19,00	0,95	1,90
Mesalazina Pliva	20 supp 500mg	19,00	0,95	1,90
Mesalazina				
Ratiopharm	20 supp 500mg	19,00	0,95	1,90
Asacol	20 supp 500mg	19,00	0,95	1,90
Asamax	20 supp 500mg	19,00	0,95	1,90
Claversal	20 supp 500mg	19,00	0,95	1,90
Enterasin	20 supp 500mg	19,00	0,95	1,90
Lextrasa	20 supp 500mg	22,81	1,14	2,28
Salofalk	10 supp 500mg	12,25	1,23	2,45
Xalazin	20 supp 500mg	19,00	0,95	1,90
Asacol	28 supp 1g	63,79	2,28	2,28
Mesaflor	20 gel rett 500mg	19,00	0,95	1,90
Pentacol	20 gel rett 500mg	19,00	0,95	1,90
Asalex	20 bust gran sosp rett 1,5g	73,01	3,65	2,43
Pentacol	20 bust gran sosp rett 1,5g	73,01	3,65	2,43

**Tabella 5**

*Specialità medicinali e prodotti generici a base di mesalazina per uso rettale disponibili in Italia, prezzi di confezione (in euro), costo di acquisto (in euro) per unità farmaceutica e per grammo di mesalazina (novembre 2003)*

La mesalazina è solo uno dei farmaci utilizzabili nel trattamento delle coliti ulcerose e del morbo di Crohn. Essa è indicata nel trattamento delle fasi attive delle forme lievi e moderate della colite ulcerosa e del morbo di Crohn e nel mantenimento delle remissioni.

Accanto alla mesalazina, talvolta anche in associazione con questa, si devono usare farmaci più impegnativi e anche più costosi come i cortisonici e gli immunodepressivi.

La mesalazina è oggi disponibile sia sotto forma di specialità medicinali di marchio sia di prodotti generici equivalenti.

Le Tabelle 4-5 riportano i prodotti farmaceutici attualmente disponibili in Italia, rispettivamente per uso orale e per uso rettale, le loro confezioni, i prezzi di confezione, nonché i prezzi per unità farmaceutica e per grammo di sostanza.

Si può facilmente osservare come il costo di un giorno di terapia con le formulazioni orali

sia nettamente inferiore a quello delle terapie per via rettale. D'altra parte la somministrazione di clismi si pratica generalmente solo per brevi cicli in pazienti selezionati e nelle fasi attive della malattia, mentre la somministrazione orale viene utilizzata nella maggior parte dei pazienti affetti da IBD, sia in fase attiva che durante i periodi di remissione.

L'introduzione dei prodotti generici negli ultimi anni ha comportato una discreta riduzione dei prezzi di tutte le specialità a base di mesalazina disponibili in Italia. Oggi, in Italia, i prezzi dei vari prodotti a base di mesalazina, confrontabili come dose e via di somministrazione, sono pressoché allineati, salvo alcune eccezioni che il medico dovrebbe conoscere per evitare inutili incrementi di spesa farmaceutica.

Tra le formulazioni orali le differenze di prezzo per dose sono più sensibili per i prodotti da 800 mg. Il prezzo dei prodotti generici di

**Tabella 6**

Costo d'acquisto della mesalazina per un ciclo standard di terapia orale di 8 settimane attuato alle più comuni posologie con una delle specialità medicinali o dei prodotti generici disponibili in Italia (valori in euro stimati al prezzo di listino non scontato, novembre 2003)

Nome prodotto		Costo mesalazina per ciclo di terapia orale di 8 settimane				
Confezione		1,6g/die 4 cpr	2g/die 5 cpr	2,4g/die 6 cpr	3,2g/die 8 cpr	4g/die 10 cpr
<b>Forme orali da 400mg</b>						
Mesalazina Dorom	50 cpr riv 400mg	71,68	89,60	107,52	143,36	179,20
Mesalazina Pliva	50 cpr riv 400mg	71,68	89,60	107,52	143,36	179,20
Mesalazina Union	50 cpr riv 400mg	71,68	89,60	107,52	143,36	179,20
Asacol	50 cpr riv 400mg	71,68	89,60	107,52	143,36	179,20
Asamax	50 cpr riv 400mg	71,68	89,60	107,52	143,36	179,20
Lextrasa	50 cpr riv 400mg	77,95	97,44	116,93	155,90	194,88
Enterasin	50 cps 400mg	71,68	89,60	107,52	143,36	179,20
Pentacol	60 cpr RM 400mg	93,97	117,46	140,95	187,94	234,92
Asalex	50 cpr RM 400mg	93,97	117,46	140,95	187,94	234,92
Asacol	50 cps RM 400mg	71,68	89,60	107,52	143,36	179,20
<b>Forme orale da 800mg</b>		<b>2cpr</b>		<b>3cpr</b>	<b>4cpr</b>	<b>5cpr</b>
Mesalazina Dorom	24 cpr riv 800mg	67,67		101,50	135,33	169,17
Mesalazina Pliva	24 cpr riv 800mg	67,67		101,50	135,33	169,17
Mesalazina Union	24 cpr riv 800mg	67,67		101,50	135,33	169,17
Asacol	24 cpr riv 800mg	67,67		101,50	135,33	169,17
Asamax	24 cpr riv 800mg	67,67		101,50	135,33	169,17
Enterasin	24 cpr riv 800mg	67,67		101,50	135,33	169,17
Lextrasa	24 cpr riv 800mg	69,72		104,58	139,44	174,30
Xalazin	24 cpr riv 800mg	69,44		104,16	138,88	173,60
Asalex	60 cpr RM 800mg	92,70		139,05	185,40	231,75
Pentacol	60 cpr RM 800mg	92,70		139,05	185,40	231,75
<b>Forme orali da 500mg</b>		<b>1,5g/die 3cpr</b>	<b>2g/die 4cpr</b>	<b>2,4g/die</b>	<b>3g/die 6cpr</b>	<b>4g/die 8cpr</b>
Mesalazina GNR	50 cpr riv 500mg	75,67	100,89		151,33	201,78
Claversal	50 cpr riv 500mg	75,67	100,89		151,33	201,78
Mesaflo	50 cpr riv 500mg	75,67	100,89		151,33	201,78
Salofalk	50 cpr riv 500mg	100,06	133,41		200,12	266,83
Pentasa	50 cpr RM 500mg	83,46	111,28		166,92	222,57

mesalazina, sia orali sia rettali, e in particolare i prezzi dei prodotti Mesalazina Dorom, sono attualmente i più bassi sul mercato e quindi fanno da riferimento per il sistema di rimborso del SSN e per il criterio della sostituibilità prescrittiva.

Nella Tabella 6, a scopo puramente esemplificativo, sono riportati i costi d'acquisto, al prezzo intero, dei prodotti orali di mesalazina per un ciclo standard di 8 settimane ai principali livelli dose raccomandati o talvolta utilizzati. La tabella non intende proporre un confronto sulla base di una presunta equivalenza terapeutica tra i vari prodotti, ma semplicemente evidenzia quali siano i costi del farmaco per un ciclo di terapia di ugual durata e come questa voce di costo possa variare sensibilmente da paziente a paziente in funzione delle sue specifiche esigenze terapeutiche.

L'attenta valutazione e follow-up del paziente affetto da colite ulcerosa o da morbo di Crohn e l'individualizzazione della posologia e della via di somministrazione della mesalazina sono fattori essenziali per ridurre al minimo il costo di terapia con questo importante farmaco.

## CONCLUSIONI

La mesalazina è un farmaco fondamentale per il trattamento dei pazienti affetti da forme lievi-moderate di colite ulcerosa o di morbo di Crohn. Sono disponibili sul mercato italiano diversi prodotti a base di mesalazina sia per via orale sia per via rettale, basati su tecnologie farmaceutiche che ne ottimizzano l'efficacia e la tollerabilità. Alcuni di questi prodotti sono farmaci generici orali che utilizzano tecnologie di colon-delivery del tutto sovrapponibili a quelle di specialità medicinali di marchio.

I costi di acquisto dei prodotti di mesalazina per un ciclo standard di terapia o per cicli di mantenimento sono relativamente bassi, soprattutto se confrontati con i benefici sanitari attesi e i risparmi inducibili sulle assai più pesanti voci di costo delle ospedalizzazioni.

Il medico, pur adattando la terapia alle esigenze del singolo paziente, ha la possibilità di scegliere, tra i diversi prodotti analoghi disponibili, quelli a minor costo, contribuendo ad indurre qualche risparmio marginale sulla spesa farmaceutica pubblica, comunque utile per il SSN.

## BIBLIOGRAFIA

1. Calkins B, Mendeloff A. *Epidemiology of inflammatory bowel disease*. Epidemiol Rev 8: 60-91, 1986.
2. Stowe S, Redmond S, Stormont J, et al. *An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York*. Gastroenterology 98: 104-116, 1990.
3. Langman MJS. *Epidemiological overview of inflammatory bowel disease*. In: "Inflammatory bowel disease", Eds. Allen RN, et al, 3rd edn. New York: Churchill Livingstone, 1997.
4. Forbes A. *Epidemiology, aetiology and pathogenesis*. In: "Clinician's Guide to Inflammatory Bowel Disease", Chapman & Hall Medical, 1997.
5. Ward FM, Bodger K, Daly MJ, et al. *Clinical economic review: medical management of inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther 13: 15-25, 1999.
6. Ardizzone S, Porro GB. *A practical guide to the management of distal ulcerative colitis*. Drugs 55:519-42, 1998
7. Hanauer SB. *Aminosalicylates: old and new*. Mt Sinai J Med 57:283-287, 1990.
8. Small RE & Schraa CC. *Chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical applications of mesalamine for the treatment of inflammatory bowel disease*. Pharmacotherapy 14:385-398, 1994.
9. Hanauer SB. *Inflammatory bowel disease*. N Engl J Med 334:841-848, 1996.
10. Prakash A, Markham A. *Oral delayed-release mesalazine: a review of its use in ulcerative colitis and Crohn's disease*. Drugs 57: 383-408, 1999.
11. Clemett D, Markham A. *Prolonged-release mesalazine: a review of its therapeutic potential in ulcerative colitis and Crohn's disease*. Drugs 59:929-56, 2000.
12. Schroeder KW. *Role of mesalazine in acute and long-term treatment of ulcerative colitis and its complications*. Scand J Gastroenterol (Suppl.) 236:42-7, 2002.
13. Nakajima H, Munakata A, Yoshida Y. *Adverse effects of sulfasalazine and treatment of ulcerative colitis with mesalazine*. J Gastroenterol 30 (Suppl 8):115-117, 1995.
14. Larsen GL, Henson PM. *Mediators of inflammation*. Ann Rev Immunol 1:335-359, 1983.

15. Sharon P, Ligumsky M, Rachmilewitz D, et al. *Role of prostaglandins in ulcerative colitis: enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine*. Gastroenterol 75:638-640, 1978.
16. Ligumsky M, Karmeli F, Sharon P, et al. *Enhanced thromboxane A2 and prostacyclin production by cultured rectal mucosa in ulcerative colitis and its inhibition by steroids and sulfasalazine*. Gastroenterology 81:444-449, 1981.
17. Hawkey CJ, Truelove SC. *Inhibition of prostaglandin synthetase in human rectal mucosa*. Gut 24:213-217, 1983.
18. Hoult JRS, Page H. *5-Aminosalicylic acid, a co-factor for colonic prostacyclin synthesis?* Lancet 2:255, 1981.
19. Stenson WF, Lobos E. *Sulfasazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils*. J Clin Invest 69:494-497, 1982.
20. Nielsen OH, Bondesen S. *Kinetics of 5-aminosalicylic acid after jejunal instillation in man*. Br J Clin Pharmacol 16:738-740, 1983.
21. Bondesen S, Hegnhøj J, Larsen F, et al. *Pharmacokinetics of 5-aminosalicylic acid in man following administration of intravenous bolus and per os slow-release formulation*. Dig Dis Sci 36:1735-1740, 1991.
22. Bondesen S, Nielsen OH, Jacobsen O, et al. *5-Aminosalicylic acid enemas in patients with active ulcerative colitis: influence of acidity on the kinetic pattern*. Scand J Gastroenterol 19:677-682, 1984.
23. De Vos M. *Clinical pharmacokinetics of slow release mesalazine*. Clin Pharmacokinet 39:85-97, 2000.
24. Hussain FN, Ajjan RA, Kapur K, et al. *Once versus divided daily dosing with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters*. Aliment Pharmacol Ther 15:53-62, 2001.
25. Klotz U. *Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid*. Clin Pharmacokinet 10:285-302, 1985.
26. Bondesen S, Rasmussen SN, Rask-Madsen J, et al. *5-Aminosalicylic acid in the treatment of inflammatory bowel disease*. Acta Med Scand 221:227-242, 1987.
27. Meese CO, Fischer C, Klotz U. *Is N-acetylation of 5-aminosalicylic acid reversible in man?* Br J Clin Pharmacol 18:612-615, 1984.
28. Rasmussen SN, Bondesen S, Hvidberg EF, et al. *5-Aminosalicylic acid in a slow release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans*. Gastroenterol 83:1062-1070, 1982.
29. Pieniaszek HJ Jr, Bates TR. *Capacity-limited gut wall metabolism of 5-aminosalicylic acid, a therapeutically active metabolite of sulfasalazine, in rats*. J Pharm Sci 68:1323-1325, 1979.
30. Brunner M, Assandri R, Kletter K, et al. *Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation*. Aliment Pharmacol Ther 17:395-402, 2003.
31. de Mey C, Meineke I. *Prandial and diurnal effects on the absorption of orally administered enteric coated 5-aminosalicylic acid (5-ASA)*. Br J Clin Pharmacol 33:179-182, 1992.
32. Yu DK, Elvin AT, Morrill B, et al. *Effect of food coadministration on 5-aminosalicylic acid oral suspension bioavailability*. Clin Pharmacol Ther 48:26-33, 1990.
33. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, et al. *Oral mesalamine (Asacol(R)) for mildly to moderately active ulcerative colitis*. Ann Intern Med 115:350-355, 1991.
34. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, et al. *Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial*. Am J Gastroenterol 88:1188-1197, 1993.
35. Habal FM, Greenberg GR. *Treatment of ulcerative colitis with oral 5-aminosalicylic acid including patients with adverse reactions to sulfasalazine*. Am J Gastroenterol 83:15-19, 1988.
36. Vecchi M, Meucci P, Gionchetti P, et al. *Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study*. Aliment Pharmacol Ther 15:251-256, 2001.
37. Pokrotnieks J, Marlicz K, Paradowski L, et al. *Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Aliment Pharmacol Ther 14:1191-1198, 2000.
38. Lanfranchi GA, Campieri M, Brignola C, et al. *Treatment of ulcerative colitis patients with high dose 5-ASA enemas: report of 2 years experience in an outpatient clinic*. Gastroenterol 86:1151, 1984.
39. Guarino J, Chatzinoff M, Berk T, et al. *5-Aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: long-term results*. Am J Gastroenterol 82:732-737, 1987.
40. Kandel G, Prokipchuk EJ. *5-ASA enemas for refractory distal ulcerative colitis: an open trial*. J Clin Gastroenterol 9:536-540, 1987.
41. Friedman LS, Richter JM, Kirkham SE, et al. *5-Aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: a randomized, controlled trial*. Am J Gastroenterol 81:412-418, 1986.
42. Barber GB, Lee DE, Antonioli DA, et al. *Refractory distal ulcerative colitis responsive to 5-aminosalicylate enemas*. Am J Gastroenterol 80:612-614, 1985.

43. Kam L, Cohen H, Dooley C, et al. *A comparison of mesalamine suspension enema and oral sulfasalazine for treatment of active distal ulcerative colitis in adults*. Am J Gastroenterol 91:1338-1342, 1996.
44. Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. *5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis*. Gastroenterol 92:1894-1898, 1987.
45. Campieri M, Bazzocchi G, Franzin G, et al. *Treatment of ulcerative colitis with high dose 5-aminosalicylic acid enemas*. Lancet 2:270-271, 1981.
46. Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G et al. *Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis*. Scand J Gastroenterol 25:663-668, 1990.
47. Anon. *An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis*. Ann Intern Med 124:204-211, 1996.
48. Miner P, Hanauer S, Robinson M, et al. *Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis*. Dig Dis Sci 40:296-304, 1995.
49. File prodotto Asacol(R), mesalamine. Proctor and Gamble Pharmaceuticals, Cincinnati, Ohio, 1997.
50. Dew MJ, Harries AD, Evans N, et al. *Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth*. Br Med J 287:23-24, 1983.
51. Dew MJ, Hughes PJ, Harries AD et al. *Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid*. Br Med J 285:1012, 1982.
52. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, et al. *5-Aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis*. Gastroenterol 94:1075-1079, 1988.
53. Mantzaris GJ, Hatzis A, Petraki K, et al. *Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis*. Dis Colon Rectum 37:58-62, 1994.
54. Hanauer S, Good LI, Goodman MW, et al. *Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis*. Am J Gastroenterol 95:1749-1754, 2000.
55. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. *Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial*. Gastroenterol 104:1293-1301, 1993.
56. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol(R), in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis*. J Clin Gastroenterol 19:278-282, 1994.
57. Prantera C, Cottone M, Pallone F, et al. *Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter study*. Gastroenterol 116: 521-526, 1999.
58. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, et al. *Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease*. Gastroenterol 109:404-413, 1995.
59. Brignola C, Cottone M, Pera A, et al. *Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease*. Gastroenterol 108:345-349, 1995.
60. Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, et al. *Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial*. Aliment Pharmacol Ther 17:517-523, 2003.
61. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease*. Dig Dis Sci 45:1462-1464, 2000.
62. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, et al. *Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study*. Aliment Pharmacol Ther 14:145-153, 2000.
63. Zelissen PMJ, Van Hattum J, Poen H, et al. *Influence of salazosulphapyridine and 5-aminosalicylic acid on seminal qualities and male sex hormones*. Scand J Gastroenterol 23:1100-1104, 1988.
64. Thomson GTD, McKibbin C, Inman RD. *Mesalamine therapy in Reiter's syndrome*. J Rheumatol 21:570-572, 1994.
65. Thomson GTD, Thomson BRJ, Thomson KS, et al. *Clinical efficacy of mesalamine in the treatment of the spondyloarthropathies*. J Rheumatol 27:714-718, 2000.
66. Situnayake RD, McConkey B. *Resin-coated 5-aminosalicylic acid (Asacol(R)) in rheumatoid arthritis (letter)*. Br J Rheumatol 24:226, 1985.
67. Taggart AJ, Neumann VC, Hill J, et al. *5-Aminosalicylic acid or sulphapyridine: which is the active moiety of sulphasalazine in rheumatoid arthritis? Drugs 32(suppl 1):27-34, 1986.*
68. Taggart AJ, Hill J, Astbury C, et al. *Sulphasalazine alone or in combination with D-penicillamine in rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol 26:32-36, 1987.
69. Stelzle RC, Squire EN. *Oral desensitization to 5-aminosalicylic acid medications*. Ann Allergy Asthma Immunol 83:23-24, 1999.

70. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. *The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study.* Gastroenterol 114:23-28, 1998.
71. Rosch M, Leidl R, Thomas S, et al. *Measurement of outpatient treatment costs of chronic inflammatory bowel diseases at German University hospital.* Med Linik 97: 128-136, 2002.
72. Rosch M, Leidl R, Tirpitz C, et al. *Cost measurement based on a cost diary in patients with inflammatory bowel disease.* Zeits Gastroenterol 40: 217-228, 2002.
73. Longobardi T, Jacobs P, Bernstein CN. *Work losses related to inflammatory bowel disease in the United States: results from the National Health Interview Survey.* Am J Gastroenterol 98: 1064-1072, 2003.
74. Longobardi T, Jacobs P, Bernstein CN. *Work losses related to inflammatory bowel disease in the Canada: results from a National Population Health Survey.* Am J Gastroenterol 98: 844-849, 2003.
75. Bodger K. *Cost of illness of Crohn's disease.* Pharmacoeconomics 20: 639-652, 2002.
76. Hay JW, Hay AR. *Inflammatory bowel disease: costs-of-illness.* J Clin Gastroenterol 14: 309-317, 1992.
77. Hay AR, Hay GW. *Inflammatory bowel disease: medical costs algorithms.* J Clin gastroenterol 14: 318-327, 1992.